Alem d'isso, este methodo prehenche melhor os desejos de Ehrlich, permittindo a absorpção rapida d'uma dóse massiça e sufficiente para a destruição completa dos spirochétas (*therapia magna sterilisans*).

A technica da solução a injectar é muito mais simples do que nas injecções intramusculares; haja vistas, o preparo da suspensão neutra, exigindo no minimo 20 minutos e um instrumental de difficil esterilisação. Emfim este processo é superior sob todos os pontos de vista ás injecções intramusculares e prova o o desuso d'estas pelos clinicos.

CAPITULO V

Accidentes e phenomenos geraes das injecções intravenosas

A) **Accidentes locaes.** — Quando a injecção é praticada com asepsia e sem accidente, os doentes sentem apenas a picada da agulha, uma dôr insignificante. Só nos casos de infiltracção subcutanea da solução, pódem apparecer algumas dôres que desapparecem n'um ou em 2 dias.

A formação de *thromboses* não foi verificada e em casos autopsiados, não se encontrou lesões no local da injecção.

Em todas as injecções por nós praticadas, só notamos uma ligeira *phlebite* n'um caso, com certeza de causa septica. Um autor, em pesquizas feitas, verificou que a solução arsenobenzolica provocava durante a injecção uma descamação do epithelio venoso e attribuiu a este facto, as dôres que alguns pacientes sentem no braço, no acto da injecção.

Quando a veia é transfixada, póde haver a formação d'um hematoma de volume variavel e que se reabsorve em pouco tempo.

B) **Phenomenos de reacção geral.** — Este ponto é um dos mais interessantes referentes á injecção endovenosa e

vamos por isso tratal-o com desenvolvimento. Os symptomas geraes, conhecidos de todos, apparecendo 1 ou 2 horas após as injecções intravenosas, eram no principio do emprego d'este methodo, bem alarmantes; porém, foram depois diminuindo de intensidade com os aperfeiçoamentos da technica. Muitos clinicos procuraram estudar a causa d'esta reacção, cabendo a Wechselmann o merito de havel-a descoberto e o meio de evitar aquelles accidentes geraes.

Vejamos estes symptomas geraes separadamente.

O calafrio nas primeiras injecções, praticadas por nós, era intenso; apparecia pouco depois da injecção, ás vezes 1/2 hora, outras vezes já 10 minutos depois; porém, em geral após uma hora e durava em media, 1/4 de hora. Em alguns casos entretanto, o calafrio era muito ligeiro.

A *febre* seguia o calafrio e attingia no maximo a 41.º mas, em geral, nos nossos doentes não passava de 39.º a 40.º. Esta temperatura durava poucas horas e os doentes que eram injectados, entre 3 e 4 horas da tarde, ás 8 ou 9 horas da noite sentiam-se bem e no dia seguinte estavam afebris.

A *cephaléa* era um dos symptomas mais frequentes e, ás vezes, persistia durante 2 ou 3 dias. Em 4 casos observamos uma cephaléa tardia, depois de 8 á 10 dias, após a injecção e durando mais d'uma semana. Esta cephaléa poderia ser explicada por phenomenos de anaphylatoxinas. Notamos tambem em alguns, dôres lombares e um abatimento physico.

As *perturbações digestivas* tambem eram frequentes, taes como vomitos, diarrhéa ou constipação e colicas.

As *erupções* que apparecem em alguns casos, affectam o typo morbiliforme ou scarlatiniforme. Nós observamos alguns casos com estas erupções; ellas se mostram no dia seguinte, ou ás vezes 4 ou 5 dias depois e desapparecem em poucos dias; simulam ás vezes uma roseola. A causa d'ellas será o salvaran ou antes serão indirectamente produzi-

das pelos productos toxicos, libertados com a dissolução dos spirochétas, ou antes ainda pelos sôros não filtrados ?

Devemos distinguir dos exanthemas, a forte reacção que se fórma nas syphlides maculosas, principalmente, no primeiro dia da injecção. Estas syphilides tornam-se mais salientes e as outras rodeam-se d'um *halo* congestivo, e depois então entram em regressão.

E' a denominada *reacção* de *Jarich-Herxheimer* e attribuida por Ehrlich á acção do arsenobenzol sobre as lesões.

Outros symptomas foram observados pelos clinicos e tambem por nós, como suores abundantes, que eram então o phenomeno predominante, alliados á uma prostação physisica; palpitações e dyspnéa, mais raramente; e, alguns, durante a injecção, uma sensação de calor na cabeça.

C) **Pathogenia da reacção das injecções intravenosas** — Alguns clinicos procuraram explicar a causa d'esta reacção e o meio de evital-a. Neisser tinha observado que a reacção era mais forte nos casos de syphilis recente, e admittiu como causa, a destruição rapida dos spirochétas e a quantidade de toxinas assim libertadas; porém, está provado que a reacção dava-se tambem nos individuos não lueticos, nos velhos tabeticos, era insignificante em casos de lues recente e diminuia nas reinjecções. O salvarsan não tinha tambem uma acção *pyrogenica*, porquanto a temperatura era insignificante nas injecções subcutaneas e, alem d'isso, o sôro artificial simples dava as mesmas temperaturas altas.

Poder-se-ia tambem pensar n'uma acção do sôro sobre os globulos vermelhos do sangue; e, com effeito, uma grande quantidade de sôro tem acção prejudicial sobre aquelles, tornando-os globulosos e hemolisando-os.

Esta acção prejudicial poderia ser augmentada pelo *60°*; porém, esta hypothese era impossivel, porquanto na mesma dóse de 0,30 g. de salvarsan, as mulheres ficavam em grande parte isentas de reacção; assim a mesma dóse do medicamento dava reacções differentes.

Marschalkó procurou explicar os phenomenos reaccionarios, por uma *hyper-tonicidade* do sôro artificial empregado, causada por um augmento do Na Cl, formado durante a precipitação do arsenobenzol pela lixivia de soda.

Elle utilisou-se então de soluções salinas a 0,40 g. e 0,60 g°/₀, em vez de 0,90°/₀, e as reacções diminuiram bastante com estes sôros menos concentrados.

Meyer, n'uma outra communicação publicada, concordou com Marschalkó no uso de soluções chloruradas *hypotonicas*, porém, não attribuia a acção, á uma *hypertonicidade* do sôro, porquanto a solução de salvarsan deveria ser hypertonica para o sangue e tal não se verificou das experiencias de Mayer que vamos resumir aqui.

Salvarsan e hemolyse — Mayer fez as seguintes pesquizas : Em primeiro logar preparou globulos de sangue humano lavados i. é. sem sôro; depois juntou em diversos tubos de ensaio, 1, 9 c. c. de sôro artificial de proporções differentes, com 0,1 c. c. de sangue humano, dando assim a proporção de 1: 20 e collocando na estufa 15 minutos a 37.°, obteve o seguinte protocollo :

Solução de Na Cl

0,1 g°/₀ +	sangue	humano	=	h. c.
0,2 g°/₀ +	»	»	=	h. c.
0,3 g°/₀ +	»	»	=	h. q. c.
0,4 g°/₀ +	»	»	=	h. f.
0,5 g°/₀ +	»	»	=	h. fr.
0,6 g°/₀ +	»	»	=	0
0,7 g°/₀ +	»	»	=	0
0,8 g°/₀ +	»	»	=	0
0,9 g°/₀ +	»	»	=	0

Explicação do protocollo :

h. c. = hemolyse completa;
h. q. c. = hemolyse quasi completa;

h. f. = hemolyse forte;
h. fr. = hemolyse fraca;
o = sem hemolyse.

A experiencia seguinte foi realisada com solução alcalina de salvarsan, na proporção de 1: 500 em sôros de concentrações differentes. A alcalinisação foi identica á usada nas injecções endovenosas; 0,7 c. c. de lixivia de soda para 0,1 g. de arsenobenzol; até solução clara:

Solução de Na Cl
e 606 a 1: 500

0,1 g°/₀ +	sangue	humano	=	h. c.
0,2 g°/₀ +	»	»	=	h. c.
0,3 g°/₀ +	»	»	=	h. q. c.
0,4 g°/₀ +	»	»	=	h. fr.
0,5 g°/₀ +	»	»	=	0
0,6 g°/₀ +	»	»	=	0
0,7 g°/₀ +	»	»	=	0
0,8 g°/₀ +	»	»	=	0
0,9 g°/₀ +	»	»	=	0

Portanto esta solução de salvarsan que é 12 a 15 vezes mais concentrada do que a solucção depois de injectada no sangue, apresenta uma pequena differença no gráo de hemolyse com os sôros hypotonicos a 0,4 °/₀ e 0,6 °/₀. A solução de arsenobenzol *não é pois hypotonica* para o sangue nas dóses therapeuticas usadas.

Além d'isso, uma hypotonicidade forte traria o encarquilhamento dos globulos vermelhos, o que Mayer não encontrou pelo exame microscopico. Mayer pesquizou tambem a estabilidade das soluções de salvarsan nos differentes sôros; nos sôros concentrados (de 0,7°/₀ — 0,9°/₀ apparecia já depois de 10 minutos, um fino precipitado, tanto mais forte, quanto maior a proporção do sôro. Este clinico levantou então a hypothese de ser esta precipitação do salvarsan no sangue, onde seria augmentada pelo uso da solução salina a 0,9 °/₀, talvez a causa dos phenomenos de reacção. Acon-

selhou, pois,que se empregasse o sôro artificial a 0,5%, que, como mostrou nos tubos de reactivos, dava uma solução arsenobenzolica mais estavel e de poder hemolisante insignificante.

As reacções observadas por Marschalkó e Meyer, com o uso de sôros com esta concentração eram muito menos fortes do que com os sôros mais concentrados empregados antes. Wechselmann, porém, apresentou uma estatistica superior á d'aquelles praticos, com sôro a 0,9% e nas mesmas condições. Os bons resultados obtidos pelos dois primeiros observadores, explica-se porque, como Mayer mesmo o diz, empregou sôro recentemente preparado e logo injectado após a esterilisação.

Nós praticamos tambem algumas injecções com sôro a 0,5% e a reacção foi forte e n'um caso o calafrio foi intenso, a temperatura 40.° e vomitos.

Os phenomenos de reacção não tinham pois sua explicação na hypertonicidade do sôro.

Bigel procurou attribuir essa reacção ao Na Cl e injectando em adultos sôro artificial simples, obteve tempera; turas identicas ás provocadas pela solução arsenobenzolica- e notou ainda que a concentração do sôro não influia nos resultados.

Foi, porém, Wechselmann quem resolveu a questão. Este havia observado uma differença notavel, no hospital, entre as reacções observadas na clinica de homens e na de mulheres. Nestas as reacções eram mais fracas do que n'aquelles. Utilisou-se, então, do sôro preparado para a secção de mulheres, na secção dos homens e na clinica privada. Elle obteve ahi os mesmos resultados da secção de mulheres e o seguinte facto veio resolver o problema: Wechselmann injectou dois doentes e as temperaturas mais altas foram 37.° e 37°,4. No dia seguinte o seu assistente injectou mais 4 pacientes com o mesmo sôro e todos tiveram forte reação: calafrio, temp. alta, cephaléa, colicas, diarrhéa, etc.

Esta frisante differença d'um dia para o outro com o mesmo sôro, só poderia ser explicada por transformações d'este. Com effeito, este sôro tinha ficado durante 24 horas na estufa a 39.°, para conservar a temperatura necessaria á injecção. Era, pois, de admittir que os cogumelos thermoresistentes, não destruidos com a esterilisação, tinham-se desenvolvido no sôro.

Com effeito, póde-se verificar facilmente, que a agua distillada e o sôro artificial, quando, como de costume, são fechados nos frascos, e sem os cuidados bacteriologicos necessarios, são excellentes meios de cultura para estes saprophytas thermosistentes, ou são infectados por germens do ar.

Deixando-se uma solução salina fervida num quarto ou estufa, vê-se como, depois de 24—48 h. ellas tornam-se opalescentes e formam se culturas. Wechselmann semeou sôro fervido durante 1/2 hora, em caldo e obteve no fim de 48 horas uma cultura pura de bastonetes em fórma de longas cadeias, tomando o Gram e com 2 esporos terminaes.

E' a injecção de sôros mais ou menos ricos d'estes saprophytas da agua e os phenomenos lyticos por elles provocados no sangue, que explicam a reacção forte, e mais ou menos differente segundo os individuos, e a sua relativa benignidade, porque os microganismos pathogenos não são tão thermoresistentes e ubiquitarios e por isso ou são destruidos na esterilisação ou não existem nos liquidos usados.

Wechselmann verificou, então, que na secção das mulheres, o sôro éra fervido durante 1/2 hora, ao passo que na de homens só 10-15 m.

Dahi em diante elle tomou ainda outras precauções : o sôro foi filtrado em filtros duros de papel, fervido durante 1/2 hora, esfriado no frigorifico e pouco depois injectado fresco, á temperatura de 38°. Desde então desappareceu quasi por completo toda reacção, e nos casos em que a temperatura subia um pouco, não se verificou outros sympto-

mas. Estes casos de reacção ligeira pódem ser explicados pela *reacção de Herxheimer*, condições individuaes, tranformações de natureza luetica ou inflamatoria dos orgãos internos.

Wechselmann apresenta então a seguinte estatistica: de 101 casos, em 82, a temperatura ficou abaixo de 37,5° e em 18, abaixo de 38° e um acima de 39°.

Este observador attribuiu, pois, a reacção que se observa, após ás injecções intravenosas, á presença de saprophytas d'agua, muito resistentes ao calor e recommendou uma bôa esterilisação e filtração das soluções salinas. Elle publicou depois nova communicação sobre este assumpto, dizendo haver analogia entre a febre experimental produzida pela albumina e proteina das bacterias (Vaughan e Schiller) e a reacção em questão; porquanto, a agua distillada, fornecida pelas fabricas e pharmacias, eventualmente guardadas durante dias, apresentava uma verdadeira fauna e flora de differentes microrganismos.

E, quando mesmo a maioria dos germens são destruidos pela cocção energica, injecta-se ainda, uma solução, de tão alta proporção, em corpos albuminoides, que comprehende-se, então, a sua fórte acção toxica, que rapidamente desapparece, sobre uma parte dos doentes injectados.

Wechselmann distillou pessoalmente a ag. da penna, colheu-a com absolutas cautelas de asepsia e a injectou fresca. Em 150 casos injectados, com este processo, a temperatura ficou em geral abaixo de 37°.

Marschalkó fez tambem uma interessante communicação, confirmando os trabalhos de Wechselmann. Aquelle clinico praticou de Março a Junho d'este anno, 400 injecções com sôro a 0,5°/₀, com resultados pouco inferiores aos de Wechselmann. Porém, em meiados de Junho, quando o tempo começou a ficar quente, começaram as reacções a se tornarem de novo alarmantes, e justamente nos casos em que menos era de esperar.

Ferveu, então, o sôro 1/2 hora e mesmo durante 1 hora, porém, sem resultado; as reacções continuavam a ser fórtes, com temperaturas superiores a 40°. e até 41,7°., e, depois d'um caso com grave intoxicacão em que houve uma anuria durante 24 h., suspendeu as injecções e consultou a Ehrlich, suppondo talvez deterioração da série de *606* que empregava.

Ehrlich indicou-lhe, então, os trabalhos de Wechselmann e Marschalkó reincetou as suas injecções, com os cuidados recommendados por Wechselmann na preparação do sôro; os resultados foram excellentes.

De 67 casos a temp. conservou-se abaixo de 37° em 50; em 9 foi de 37,5° e em 7 até 38°, (todos casos de syphilis recentes não tratados); só um, com reacção de Herxheimer, teve 38,6°. Os doentes sentiram-se bem depois da injecção e não tiveram outros symptomas.

Na primeira série de Março a Junho a temperatura ambiente conservou-se baixa e não permittia o desenvolvimento dos germens saprophytas do sôro, o que se deu depois, quando a temperatura ambiente augmentou.

Por isso, no verão e principalmente aqui entre nós, em que a temperatura ambiente é alta, só devemos empregar sôros recentes (do mesmo dia) ou guardados em frigorificos.

Como se vê das nossas observações, nas primeiras injecções praticadas com sôro do hospital, preparado com má agua e quasi sempre velho, as reacções foram sempre muito fórtes, como era de esperar. Nós empregàmos depois sôro recente, porém, sem ser filtrado, e as reacões diminuiram. Depois de termos conhecimento da communicação de Wechselmann, passamos, nós mesmos, á preparar o sôro no Instituto Oswaldo Cruz.

Pela manhã, preparavamos o sôro com agua distillada mais nova possivel e chlorureto de sodio chimicamente puro; em seguida filtravamos o sôro assim obtido n'uma vela Chamberland com um apparelho de vacuo hydraulico, de-

pois esterilisavamos no autoclave a 115.°, durante 15-20 minutos e ainda quente éra levado dor nós ao Hospital para as injecções. A maioria das injecções intravenosas foram feitas com este sôro e os resultados foram excellentes; poucos doentes tiveram reacções e quasi sempre ligeiras. Em alguns casos, entretanto, a reacção foi mais forte e póde ser explicada :

a) pelo emprego de agua distilada velha e pululada e a vela com certeza deixar passar estes germens em parte.

b) serem estes casos quasi sempre de syphilis com exanthemas ulcerosos e sem tratamento, reagindo mais a injecção.

c) por uma reacção de Herxheimer ou modificações de natureza inflamatoria ou luetica dos orgãos internos.

Marschalkó na sua communicação expõe um caso de intoxicação grave n'um doente que recebeu 0,28 g. de salvarsan Este doente teve no 2.° dia uma anuria que durou 24 horas e quasi provocou um desfecho fatal. Entretanto, os phenomenos foram diminuindo rapidamente do 3.° dia em diante e o doente pediu alta no 5.° dia, restabelecido. Marschalkó, a principio, ligou a uma intoxicação arsenical, porém, após a communicação de Wechselmann, foi levado a admittir como causa, com este autor e Ehrlich, uma intoxicação proteinica por corpos de bacterias mortas, contidas no sôro empregado e que não foi filtrado.

Elle julga tambem que os graves accidentes registrados por outros observadores, como Hoffmann e Jaffé, têm a mesma origem,

Marschalkó é inclinado a concordar com Wechselmann na causa das reacções e a mudança brusca dos resultados obtidos depois da entrada da estação quente, só póde ser explicada pelo desenvolvimento da flóra bacteriana do sôro ou da agua distillada respectiva e consequente injecção de grande quantidade de bacterias mortas.

D'ahi explica-se tambem, porque só a cocção, mesmo demorada, não impede as fórtes reacções, e os bellos resul-

tados de Wechselmann, da sua primeira communicação, em que filtrou cuidadosamente o sôro em filtro duro de papel, onde eram retidas uma bôa parte das substancias venenosas.

Assim, os graves symptomas que têm sido accusados após as injecções, não são devidas em grande parte ao salvarsan, mas antes, ás impurezas do sôro e erros de technica.

Concluindo pois, vamos indicar aqui os cuidados que se deve ter no preparo do sôro.

1) empregar agua distillada nova;

2) o chorureto de sodio deve ser chimicamente puro;

3) filtrar o sôro preparado com estes materiaes, em filtro de papel duro, especial para isto, ou em vela Chamberland;

4) esterilisar no antoclave a 120° durante 15 minutos ou pela cocção, durante 1/2 hora.

Em vez da filtração do sôro, pôde-se empregar agua distillada do mesmo dia e recebida *asepticamente*. A proporção do sôro póde ser de 0,9 °/₀, como o empregava Wechselmann ou a 0, 5°/° (Marschalhó). Nos usamos a proporção de 0 9 °/₀ que aconselhamos, de preferencia.

CAPITULO VI

Modus faciendi. — Indicações e contra-indicações

I. Escolha do methodo

Já dissemos adiante que a injecção intravenosa deve ser preferida sempre ás outras, pelas vantagens já expostas no capitulo respectivo.

As injecções intramusculares são indicadas excepcionalmente:

a) quando é impossivel encontrar-se as veias, mesmo com abertura da pelle, no cotovello ou cólo do pé;

b) nos recem-nascidos, onde a injecção intravenosa é impraticavel;

c) nos casos em que devemos evitar um augmento da pressão sanguinea, ou a absorpção muito rapida do salvarsan, como nos casos de lesões inflamatorias, ou degenerativas do myocardio, ou muito adiantadas do systema nervoso, onde têm havido accidentes mortaes.

Ehrlich, á principio, não era muito adepto das injecções intravenosas, porquanto, a intramuscular, na experimentação animal dava resultados muito melhores, porém, após os resultados obtidos pelos differentes autores, preconisou-o como sendo o melhor methodo. Assim sempre que é possivel, devemos escolher o methodo intravenoso.

A direcção do tratamento depende do estado physico do doente e do periodo da molestia. Assim, si trata-se d'um individuo vigoroso e robusto, devemos usar dóses elevadas e repetidas 2 ou 3 vezes. Nós injectamos quasi sempre n'estes casos 0,60 á 0,50 g. intravenosamente. Aos doentes cujo estado geral não é satisfactorio e cuja integridade organica está atacada, devemos ser prudentes com as dóses, como, por exemplo, doentes de systema nervoso central. Começa-se, n'estes, casos por dôses fracas de 0,20 á 0,30 e repete-se depois, augmentando a dóse, si a primeira foi bem supportada.

O tratamento a instituir varia tambem segundo o periodo da molestia. Assim, nos casos de lues recente, nós empregamos dóses massiças e repetidas, para jugular a molestia na sua origem. O mesmo criterio é indicado nos casos com manifestações graves e destructivas secundarias e terciarias.

Nos homens, confórme o estado geral, usamos as dóses 0,50 a 0,60 g. e nas mulheres 0,30 á 0,50 g. e 0,6 g, em alguns casos.

Reinjecções. O intervallo para as reinjecções varia confórme a marcha da molestia, o resultado da primeira injecção, as condições do paciente, etc. Weintraud ja praticava reinjecções 3 e 4 dias após e Schreiber no fim de algumas semanas. Na secção de mulheres, nós reinjectamos as doentes com um intervallo variando de 4 á 12 dias. A 1.ª de 0,3 á 0,4 g. e a 2.ª de 0,3—0,5 g. Depois, então, davamos alta á paciente. A principio, quando as doentes recebiam uma só injecção, as reincidencias eram mais frequentes.

O numero das reinjecções é variavel tambem e depende da resistencia da molestia ou reincidencias. Em geral, com 2 injecções, consegue se fazer desapparecer as manifestações, por muitos mezes e talvez annos.

Tivemos alguns casos, em que foram necessarias 3 injecções, porém com intervallo curto, entre as duas primei-

ras, a reincidencia é mais rara. Nós temos muitos doentes, que foram injectados no começo do anno e atè agóra não tiveram reincidencias. Com 2 injecções obtem-se, geralmente, a cura clinica do doente.

Este ponto das reinjecções não está ainda bem resolvido. A observação clinica e o controlle serologico são quem devem resolver esta questão.

D'um lado, é necessario, fixar-se a dóse do *606* necessaria para a cura duradoura; d'outro lado, qual a dóse supportada pelo organismo sem prejuizos para este. As intoxicações chronicas devem ser mais receadas, agóra, que a formação de «*depositos naturaes*» de As., pelas injecções intravenosas e intramusculares, foi observada. A R. W. é um guia excellente para es reinjecções.

Nós nunca passamos de 3 injecções, porém, tivemos noticia aqui, d'um caso de syphilis nervosa, em que já foram praticadas 6 injecções, sem accidentes, porém, com poucos resultados. Nos casos em que as injecções de *606* não dão resultado, o que é raro, é mais conveniente intercalar, entre as reinjecções, um tratamento hydrargirico.

II. **Indicações e contraindicações.**

A) **Indicações.** O salvarsan é indicado na syphilis primaria, secundaria, terciaria, na para-syphilis e na heredo-syphilis. Com elle, nós travamos contra os spirochétas uma grande batalha, exterminamol-os, pelo menos em grande parte, libertamos as suas endotoxinas e provocamos, assim, a formação de anticorpos em grande quantidade.

A sua acção, sendo muito mais rapida e superior a do mercurio, tem indicação absoluta nos casos seguintes:

a) Nos casos de syphilis primaria, com *accidente primitivo* diagnosticado ou muito provavel; deve-se, então, usar dóses sufficientes, para jugular o mal na sua origem.

A cura abortiva é a tentar n'estes casos e o mais cedo possivel.

b) O segundo grupo comprehende os casos de *syphilis aguda* e *subaguda*, com manifestações destructivas ou ameaçando a vida do paciente, como por ex: quando um orgão nobre é atacado (figado, rins, pulmões ou cerebro).

Em geral, póde-se dizer que o salvarsan é tanto mais indicado, quanto mais grave fôrem os symptomas lueticos, bem entendido, observadas as necessarias contraindicações.

B) **Contraindicações.** — E' difficil estabelecer um limite aqui. Como contraindicações absolutas, só pódem ser consideradas:

a) As *lesões cardiacas* graves e não compensadas e os casos perigosos de debilidade do coração.. O coração debilitado, parece ter uma excitabilidade pelo salvarsan.

Geronne diz que uma lesão cardiaca compensada não contraindica as injecções endovenosas e reinjectou pacientes com lesões organicas da mitral e aorta. Este clinico não excluiu tambem, completamente, do tratamento, manifestações hunterianas do coração e vasos respectivos; antes, até injectou 3 casos de aortite especifica e um de aneurysma. Todos os 4 doentes sentiram melhoras e allivios, si bem que não puderam ser verificadas modificações reaes de ausculta e percussão. O salvarsan é perigoso ainda nas *bradycardias*, nas modificações degenerativas do parenchyma.

b) As lesões avançadas do *rim*, porém, é preciso distinguir as lesões especificas das não especificas. Nas nephrites lueticas o salvarsan é indicado.

c) Os casos de *degenerações* adiantadas *do systema nervoso* e *atrophicas do nervo optico*. Nas outras affecções hunterianas dos olhos não ha contraindicação. As lesões cerebraes que pódem trazer hemorrhagias.

d) As *bronchites fetidas* e anemias ou cachexias de origem não syphilitica; e os individuos idiosyncrasicos ao As., os emphisematosos e as bronchites chronicas.

e) as lesões graves não syphiliticas, dos outros orgãos internos com excepção da tuberculose não muito avançada e as molestias agudas febris, momentaneamente. O diabétes tambem não contraindica o medicamento, assim como a gravidez.

CAPITULO VII

Resultados clinicos

Folheando-se a vasta litteratura que já existe sobre o salvarsan, vê-se que todos os clinicos são concordes em registrar a cura rapida das manifestações hunterianas e attestar a acção especifica deste medicamento heroico. Pelas nossas observações tambem póde-se concluir do valor therapeutico do arsenobenzol, e vamos aqui expôr summariamente os resultados obtidos nos differentes periodos da syphilis.

A) — Accidente primitivo

O *606* tem acção rapida sobre o *cancro indurado*, fazendo-o desapparecer rapidamente n'um tempo que varia de 4 á 10 dias. Um ou dois dias depois, já se nota uma regressão da lesão; a tumefacção desapparece, assim como a induração e, no fim de 8 á 10 dias, está completamente cicatrizado. Os 3 casos de accidentes primitivos por nós tratados, cicatrizaram dois em 6 dias e um em 4 dias; a induração, porém, levou mais tempo a desapparecer. Munch cita um caso de cancro espefico da amygdala, de 10 dias, curado em tres dias, com o salvarsan e sem manifestações secundarias dois mezes depois.

A's vezes a induração persiste e só desapparece depois de segunda injecção. Os cancros phagedenicos, rebeldes ao mercurio, entram logo em regressão.

Os ganglios inguinaes diminuem tambem de volume, umas vezes, rapidamente, ao terço, outras mais lentamente ou podem tambem persistir. D'um modo geral, os ganglios persistem depois da cicatrização do cancro, diminuidos, entretanto, no seu volume ao terço ou metade do que eram.

Certos autores recommendam um tratamento local do cancro, ao mesmo tempo, como a destruição do mesmo pela exérese, ou pelo thermocauterio, ou ainda um tratamento mercurial local ou a injecção de *606* intraganglionar (Duhot).

B. – Manifestacões secundarias

Estas manifestações secundarias constituem a maioria dos casos por nos apresentados e póde se vêr a acção extremamente rapida do salvarsan, sobre estas lesões. Nós vimos *placas mucosas* desapparecem em 24 á 48 horas.

As *ulcerações vegetantes* da região genital externa, muito largas, irritadas e entretidas pelos banhos locaes e corrimentos da visinhança, foram cicatrisadas em 6 á 10 dias.

O mesmo se deu com as *ulcerações phagedenicas* das partes genitaes, com secreção fétida e impedindo, ás vezes as doentes até de caminhar.

Os *exanthémas* do secundarismo, são tambem rapidamente influenciados.

Nos tivemos occasião de tratar quasi todas as variedades de *syphilides* e principalmente as ulcerosas. A *roseola* e as outras formas de syphilides maculosas desapparecem no fim de 6 á 8 dias. As syphilides papulosas desinfiltram-se mais lentamente, assim como, as pustulosas e as lichenoides que, ás vezes, são bastante rebeldes.

A acção do salvarsan é heroica nas manifestações ulcerosas que rapidamente cicatrisam; nós tivemos occasião de

assistir doentes, cujo corpo estava coberto de ulcerações e crostas, ficarem com a pelle completamente limpa em 10 á 15 dias. E' admiravel tambem a regressão rapida da *angina luetica*, com as dôres de garganta que a acompanham. O mesmo dá-se com as *laryngites*; n'um caso de aphonia completa, a vóz voltou no dia seguinte (Bayet).

Em alguns casos, pudemos verificar *a reacção de Herxheimer*; nos primeiros dias após a injecção, vimos syphilides maculosas rodearem-se d'um *halo* inflamatorio e mesmo augmentarem; nas ulcerosas póde haver uma recrudescencia da secreção, o que se verifica sempre nas ulcerações largas. Estes phenomenos desapparecem no dia seguinte e a lesão entra depois rapidamente em regressão. Herxheimer diz que a reacção é um signal favoravel á cura.

Onde o effeito do salvarsan manifesta se, tambem d'um modo surprehendente, é nas *syphilides malignas* do periodo secudario, nas fórmas ecthymatosas e framboesoides. Em 2 doentes cobertos de syphilides ulcero—crostosas rebeldes ao mercurio, com uma injecção de *606* tudo desappareceu em 15 dias. Um voltou com as mesmas lesões 2 mezes depois e sahiu novamente curado, com outra injecção.

Nas syphilides de fundo tuberculoso, o salvarsan deu-nos tambem excellente resultado. *Keratoses* syphiliticas palmares e das plantas dos pés, resistentes ao mercurio, foram curadas com o arsenobenzol; assim como casos de *onyxis*, uma das lesões mais rebeldes e tenaces da syphilis. Emery conta um caso de onyxis rebelde a um tratamento intenso de Hg., e curado com o salvarsan. Nós injectamos um caso nas mesmas condições e com o mesmo resultado.

O mesmo effeito admiravel póde ser controllado nas outras manifestações do periodo secundario.

As *dôres osseas e articulares* desapparecem, como por encanto, em 24 e 48 horas. Muitos doentes entraram para o hospital, com os movimentos tolhidos, devido á *arthrites*, *myosites*, *osites*, apresentando contracturas dos membros *superiores e inferiores*. Depois de 2 ou 3 dias da injecção, estes pacientes podiam andar livremente e sem dôres.

A *cephalalgia* do periodo secundario ou terciario, ás vezes, tão rebelde desapparece rapidamente, já no fim de 24 á 48 horas. Um caso, que nos foi referido, o doente, que ha quasi 2 mezes não dormia, por uma cephalalgia intensa, rebelde, ao mercurio, esta desappareceu do dia seguinte após a injecção.

Duhot refere tambem 2 casos de cephalalgia violenta, do periodo secundario, curados, um, no dia seguinte e outro, uma semana depois. Em 10 casos, de Jeanselme e outros, com cephaléa hunteriana., esta desappareceu sempre completamente, n'um intervallo muito reduzido; muitas vezes em menos de 3 dias.

Em muitos casos das nossas observações, em que existia cephaléa, esta desappareceu sempre, 2 ou 3 dias após a injecção. Um caso de cephalalgia intensa, com insomnias, apparecida como reincidencia, 45 dias depois da injecção de 0,50 de arsenobenzol (obs. 82) curou no dia seguinte d'uma nova dóse de 0,50 g.

C) Accidentes terciarios

Nas manifestações terciarias, é onde o salvarsan conta os seus mais bellos triumphos.

A sua efficacia é singularmente activa em todas as lesões ulcero gommosas do terciarismo. As *gommas* ulceraradas transformam-se em poucos dias n'uma ulcera rasa e limpa. Em muitos casos pudemos acompanhar a regressão rapida de gommas musculares e osseas. As primeiras, em 8 a 12 dias, tinham desapparecido completamente; as segundas, mais lentamente. Uma gomma ulcerada da parede posterior do pharynge, permittindo com difficuldade a deglutição apenas de liquidos, cicatrisou completamente em 4 dias (obs. n.º 21). No dia seguinte á injecção, a paciente, que ha mais de 8 dias só passava a leite, desejou comer um bife, tal foi ha sua melhora! Tres casos de *ulcerações gommosas da abobodapalatina*, cicatrisaram em 10 á 12 dias, eli-

minando sequestros osseos e ficando n'um sómente um pequeno orificio.

Em todas estas lesões destructivas da aboboda palatina e fossas nasaes, o salvarsan tem uma acção notavel. As secreções fétidas e o mau halito desapparecem 24 horas depois.

As *ulceras da perna* profundas e largas, datando de annos, curaram em 12 á 14 dias com uma unica injecção. Quanto mais a ulceração é larga e profunda, mais o effeito é evidente, a reparação se faz depressa; parece, além d'isso, que o medicamento tem uma acção especifica sobre a cicatrisação e regeneração dos epithelios.

Tambem nas *glossites esclerosas* a actividade do salvarsan é incontestavel. Emery e outros obtiveram excellente resultado sobre estas lesões, assim como nas *leucoplasias*, sendo ambas rebeldes aos outros tratamentos. As *arthropathias* syphiliticas são tambem rapidamente influenciadas; 2 doentes, com ankilose do cotovello, recuperaram os seus movimentos 4 dias depois da injecção (obs. 16 e 95).

D) Syphilis do systema nervosos

Si bem que Ehrlich tivesse contraindicado o emprego do salvarsan nas molestias metasyphiliticas do systema nervoso, elle foi experimentado por muitos autores. E isto explica-se, porquanto, os primeiros ensaios com este medicamento foram praticados por Alt, em material psychiatrico e todo tratamento da syphilis deve interessar ao psychiatra, tanto mais, quanto os resultados de Alt foram animadores e o *606* ser um composto arsenical.

A therapeutica das affecções nervosas recebeu, assim, um novo impulso, com a descoberta do arsenbenozol e os resultados obtidos por Alt e outros, fizeram nascer a esperança da cura, até certo ponto, das affeçcões para-syphiliticas, verdadeiro flagello da humanidade.

E', principalmente, sobre a *syphilis propriamente dita do eixo cerebro espinal*, que o arsenobenzol tem dado os

resultados mais favoraveis, assim como o provam as observações publicadas por Neisser, Kromayer, Meidner Herxheimer, Wechselmann e outros.

Uns accusam sómente melhoras e outros viram desapparecer phenomenos de paralysia e as dôres causadas pela syphilis cerebral. Michaelis tratou 3 casos de *syphilis grave do cerebro* com estase papillar. Em 2 d'estes, havia ha muitos mezes cephalalgias, vertigens, perturbações da marcha, vomitos e estase papillar. A injecção de salvarsan fez desapparecer n'elles a cephalalgia e os vomitos, tornando a marcha normal e a estase papillar retrocedeu.

Um syphilitico ha 15 annos e com diversos tratamentos pelo Hg é atacado de paralysia dos membros, com perturbações da palavra e perturbações mentaes. Este doente melhorou com 8 injecções de calomelanos, porêm, persistindo outros phenomenos graves, injectou-se-lhe 0,50 g. de salvarsan e todos os phenomenos desappareceram depois de alguns dias.

Marcsky refere tambem 2 casos de *syphilis cerebral* com paralysia e perda da memoria, muito melhorados com o *606*. Interessante é o caso de Millian : um doente, apesar do tratamento intenso e continuo pelo Hg, apresenta lesões graves : placas mucosas vegetantes das amygdalas, abundante quéda do cabello, cephaléa, dôres fulgurantes dos membros, palpitações com angustia cardiaca, diminuição da memoria, mydriasis esquerda, intermitencia do pulso, reflexo rotuliano abolido. Recebeu então 0,60 de salvarsan e, depois de 8 dias, estes symptomas alarmantes tinham desapparecido e o doente como que resuscitára.

Max Donagh refere um caso de *syphilis medular*, tratado com successo e Pierre Marie uma paralysia total do 3° par, curada com uma injecção de 0,50g., depois do insuccesso d'um tratamento pelo Hg., de 3 semanas.

O tratamento das paralysias offerece ao lado de curas immediatas, bastantes insuccessos. Treupel e Generich viram a *hemiplegia* retroceder em dois casos : n'um, de paralysia

completa de dois mezes, o doente recupera a funcção dos membros no dia seguinte á injecção; o outro, com hemiplegia, poude flexionar o braço, 24 h. depois e recuperou a mobilidade completa.

Duhot refere um caso de *paraplegia* grave, com incontinencia fecal e urinaria e no qual o mercurio déra resultado parcial; 22 dias após uma injecção de 0,80 de *606*, as perturbações dos esphinters desappareceram, a marcha já é possivel e a sensibilidade volta progressivamente.

Infeiizmente, ao lado dos resultados mais ou menos favoraveis obtidos, bastantes insuccessos foram observados por outros clinicos, tanto na syphilis medullar como na cerebral.

A acção do salvarsan na *parasyphilis* tem sido muito discutida; tanto no *tabes*, como na *paralysia geral*, trata-se de lesões nitidamente constituidas, pela destruição dos elementos nervosos, que tornam illusoria, muitas vezes, toda intervenção therapeutica. Entretanto, certos accidentes do *tabes* parecem retroceder após a injecção. Como para as manifestações da syphilis cerebral, são os phenomenos de ordem subjectiva, que são mais melhorados. E' assim, que têm-se notado melhoras dos phenomenos de excitação, como as dôres fulgurantes e differentes crises visceraes. Porém, si, ás vezes, estas dôres são modificadas d'um modo muito favoravel (Michaelis, Taege, Favento), á ponto de desapparecerem durante muitos mezes (Michaelis), n'outros casos, têm-se notado uma verdadeira exacerbação, que foi attríbuida por Neisser e Michaelis á uma reacção de Herxheimer.

Quanto ás crises visceraes, Wechselmann e Fraenkel, notaram a cessação das crises, durante muitas semanas e mezes. Outros clinicos observam que o salvarsan póde exercer uma acção nas perturbações trophicas (mal perfurante), e as desordens ataxicas proprias, parecem tambem terem sido influenciadas em alguns casos. Millian, n'um tabetico ataxico de 20 annos e hemiplegico, viu os symptomas mo-

tores desapparecerem. Emery tambem constatou, com as injecções intravenosas repetidas, a feliz influencia d'esta medicação sobre a nevrite optica ou acustica e desordens ataxicas.

Porém, ao lado dos casos melhorados, os casos de insuccesso são frequentes. Os mesmos autores que observam bons resultados, deploram os insuccessos; Meidner tratou 6 casos de *tabes* sem resultado. Zieler, sobre 6 casos, obteve melhoras só n'um. Taege em 9 observados de paralysia geral e tabes, só em 3 casos, viu melhoras ligeiras e assim muitos outros.

Como explicar em certos casos, a influencia evidente, e n'outros o insuccesso completo do salvarsan? A distincção dos accidentes em recentes e antigos, é de primeira importancia, para julgar da acção therapeutica. As lesões nitidamente constituidas, estabelecidas desde muitos annos, parecem escapar áquella; tal, porém, não admira, tendo em vista as degenerações secundarias e a rapidez da destruição dos elementos do systema nervoso. A questão de saber si o arsenobenzol póde trazer a cura das paralysias ou do tabes, não está ainda resolvida; porém, está fóra de duvida que podemos paralysar a marcha da molestia em todos os casos de symptomas recentes.

Por este exposto, vê-se que é difficil formar, actualmente, uma opinião definitiva. A opinião geral é muito menos favoravel, ao que concerna ás lesões nervosas. Entretanto, os casos numerosos de melhoras, já publicados, mostraram, que este medicamento terá dóra avante um papel importante na therapeutica da syphilis do systema nervoso. Elle deve ser empregado, quando é preciso agir com energia e rapidez, arrestar a molestia immediatamente. E', a este titulo, que Neisser considera o seu emprego na syphilis cerebral, como particularmente activo e efficaz; pois trata-se muitas vezes de «conservar orgãos essenciaes, e, ás vezes, a vida.»

E.) Syphilis visceral

O salvarsan tem dado excellente resultado na syphilis visceral. Wechselmann curou casos de *ictericias* recentes e antigas, assim como uma ulceração do recto.

Só nos foi dado tratar um doente portador d'uma *orchite especifica* volumosa, que cedeu em poucos dias e outro com uma *ulceração do recto*, rebelde ao tratamento mercurial e curado com uma injecção (obs. n. 65 e 79).

Emery obteve resultados notaveis na *syphilis-gastro-intestinal*: num caso de lues grave do estomago e rebelde ao mercurio, 15 dias após a injecção de salvarsan, o doente havia augmentado 15 kg.; um caso de syphilis intestinal com hemorrhagia cedeu com 0,50 g. de salvarsan.

Nas *nephrites* de natureza especifica o salvarsan tambem tem indicação. Hudelo refere um caso de nephrite de muitos mezes, com uma proporção de 2 a 7 gr. de albumina, que, depois d'uma dóse de 0,50 g. de 606, bem supportada, baixou de 6 gr. para 0,25 e ahi se manteve.

Milian tambem tratou um caso de nephrite albuminurica, com 6 gr. de albumina, que, após a injecção, baixou a 2 gr. e os signaes funccionaes desappareceram. Numerosos são já os casos, diz Emery, de *tumores do mediastino*, cujo desapparecimento miraculoso foram devidos ao arsenobenzol.

Gastou refere um caso d'um syphiloma do mediastino, com compressão tracheal, inhibição do pneumogastrico, tiragem e tachycardia, com um Wassermann positivo, n'um doente de estado geral alarmante, porém, com o coração e rins em estado satisfactorio. O resultado «foi um verdadeiro milagre» (Emery). Tambem na syphilis *pulmonar* o salvarsan tem os seus triumphos. Emery cita um caso em que o doente já cachetico e aleitado, engordou 9 kgr. e passou então a ter uma existencia activa.

F.) Heredo-syphilis

No tratamento da syphilis hereditaria pelo salvarsan, convêm distinguir:

a) o tratamento da *syphilis das creanças de peito*;

b) o tratamento da *heredo-syphilis tardia.*

a) O tratamento directo da *heredo-syphilis* da tenra idade pelo salvarsan é perigoso e provam-n'o os diversos casos fataes, dos primeiros ensaios, 3 casos de Wechselmann e um de Emery com as dóses de 0,02 á 0,05 g.). Na autopsia, Wechselmann verificou que não houve intoxicação arsenical e deu como *causa mortis* uma intoxicação, pela grande quantidade de endotoxinas, libertadas pela dissolução da enorme quantidade de spirochétas, e á qual as debeis creanças não puderam resistir.

A pesquisa de Herxheimer e Kenike, na autopsia de 2 creanças, fallecidas após o emprego do «606» e sobre a qual fallaremos ainda no *controlle microscopico*, vem confirmar as affirmações de Wechselmann.

Ficou, porém, provado supportarem as creanças perfeitamente, com bons resultados, dóses menores (8 a 10 mg.). E' mais acertado, como aconselham Taege e Duhot, tratar-se as creanças de peito, por intermedio da mãe e isto pelas observações seguintes: Uma parturiente deu á luz uma creança com 2900 grs, de aspecto pallido, flacida, com facies envelhecido e recusando o seio; no 9.º dia, começaram a apparecer os signaes de heredo-syphilis, pemphigo e paraonyxis dos dedos. No 10.º dia injectou-se 0,30 g. de *606* na mãe da creança, intramuscularmente.

Do 2.º dia em diante, após a injecção, as lesões da creança começaram a regressar, até o 5.º dia em que desappareceram completamente. No 25.º dia a creança pesava 3900 grs. e sem apresentar mais signaes de syphilis. Duhot fez uma communicação identica.

Taege e Duhot julgaram que a cura das creanças, talvez fosse devido a passagem do salvarsan ou de arsenico

pelo leite materno. Ehrlich pensa antes, que a acção therapeutica do leite, seja devida a passagem n'este de anticorpos, provocados pelas endotoxinas, provenientes da destruição dos spirochétas.

Ehrlich e Taege aconselham aleitar um recem-nascido heredo-syphilitico, pela mãe ou por uma ama infectada, tratadas pelo arsenobenzol após o parto. Lemelard tratou assim 18 casos com 6 successos e 12 insuccessos.

Jesionek examinando duas vezes o leite d'uma mulher que havia recebido 0,50 g. de *606*, encontrou ainda 5 dias depois traços de arsenico. Por experiencias feitas com o leite de cabra, ficou provado que o arsenico eliminava-se tambem, pelo leite, porém, irregularmente e era mais accentuado no 5.º dia. Elle fez, então, uma creança de 5 annos, com lues adquirida, beber leite d'uma cabra, injectada com 0,60 g. de salvarsan intravenosamente e depois reinjectada; a creança curou-se.

Os irmãos Bonrstein repetiram estas experiencias com o leite de cabra, porém, sem resultados. Jesioneck viu, em 2 recem-nascidos, cujas mães foram injectadas com *606* as lesões augmentarem após a injecção.

Nas creanças a injecção pode ser praticada na região glutea (solução alcalina), ou na região sub-escapular (injecção em suspensão neutra, sub-cutanea). Em 66 casos reunidos por Lemelard, verificou-se em 55 a cura e em 11 a morte. Este numero é muito elevado e comprehende todas as primeiras tentativas feitas em desespero de causa.

HEREDO SYPHILIS TARDIA

As observações 15, 16 e 17, são tres bellos casos de cura pelo salvarsan. Emery cita 2 casos de surdez curados pelo salvarsan, sendo um, porém, temporariamente.

G.) Salvarsan e gravidez

J. Lemelard fez uma publicação sobre 32 casos de mulheres gravidas tratadas pelo salvarsan, e do exame d'esta communicação tiramos as seguintes conclusões:

1.º) A injecção intravenosa é bem supportada pela mulher gravida;

2.º) A acção sobre as lesões syphiliticas é tão intensa na mulher gravida, como nos outros doentes;

3.º) A influencia sobre a reacção de Wassermann, parece a mesma que nos casos em que não ha gravidez;

4.º) A eliminação do As. parece se fazer rapidamente como nos casos ordinarios;

5.º) Sobre 32 casos, encontramos 30 creanças vivas e 2 mortas. Emfim uma mulher falleceu de pneumonia caseosa;

6.º) Em nenhum caso o salvarsan, determinou o aborto.

Póde-se resumir estas considerações, dizendo, que a questão está apenas esboçada e póde-se aprofundal-a sem temor, o medicamento sendo inofensivo.

Nós injectamos duas doentes: uma dellas abortou alguns dias após uma reinjecção de 0,40 de salvarsan. A gravidez tinha 2 $^1/_2$ a 3 mezes. Ambas ficaram clinamente curadas. (Obs. n.º 62 e 97).

Emery injectou duas mulkeres gravidas, no periodo secundario com roseola; as manifestações desappareceram e gravidez evoluiu á termo normalmente.

H) **606 e olhos.** — No começo da experimentação do arsnobenzol; Erhlich, levado provavelmente, pela analogia do *606* com o atoxyl, havia recommendado o maior cuidado nos casos de degenerações adiantadas do systema nervoso central, considerando como contraindicação absoluta a atrophia do nervo optico.

A hypothetica acção *neurotropica* do *606*, para o *nervo optico*, foi a principal arma dos seus adversarios, hoje

rendidos. Esta pretensa acção toxica do salvarsan sobre os olhos, tomou mais corpo, após a publicação de 2 casos de amaurose momentanea, por Espinthoff e os 2 pretendidos casos de cegueira, attribuidos falsamente por Hallopeau á Isaac, que na sua publicação diz: « ter ouvido fallar » nestes casos e cuja opinião é favoravel ao *606*.

Nestes ultimos tempos, alguns clinicos têm observado o apparecimento de lesões oculares, após a injecção de salvarsan. Finger que observou tambem 4 casos tem querido attribuir estas *neurorecidivas* opticas ao arsenobenzol. Estas neurorecidivas são: neurite optica (Kovalenski); neurite optica (1) irite, (4), neurochorioretinite 1, Fischer; estase papillar (1, Michaelis; paralysia dos musculos, oculares 3, Stern; neuroretinite grave 1, Hesse. Os casos de Finger são quatro: paralysias musculares, nevrite optica, atrophia optica e choroidite peripherica.

Era pois de grande interesse saber-se si estas graves recidivas, seriam reincidencias da molestia ou causadas por uma acção toxica do salvarsan. Finger que tem sustentado esta ultima causa, firma-se nos seguintes argumentos: Em primeiro lugar, allega a acção neurotropica dos arsenicaes organicos e principalmente do atoxyl, com o qual compára o salvarsan. Ora, nós já sabemos que o arsenobenzol na experimentação animal (veja cap. neurorecidivas), mostrou não possuir a acção toxica, neurotropica do atoxyl, arsacetina e outros corpos analogos. Ehrlich, estudando a composição chimica do *606*, frisa bem a differença entre o atoxyl e o *606*, que não contêm o radical toxico do atoxyl.

Finger apoia-se depois na frequencia maior das lesões oculares, após o uso do salvarsan, como as paralysias do 3.º par, sendo, entretanto, o caso citado por aquelle clinico, o unico, entre os 20.000 casos, até então tratados. Mas da mesma fórma, que para as outras neurorecidivas, as lesões oculares não são tão raras e eram tambem observadas após o tratamento mercurial. Segundo Groenouw, ap

parecem paralysias dos musculos e nervos do olho (incluindo o facial e trigemio) em 18 °/₀ das affecções syphiliticas dos olhos. E' pois de interesse o exame dos olhos dos doentes que vão receber o salvarsan, para que não seja attribuido, depois, injustamente, ao *606*, lesões já existentes, porém, sem manifestações externas.

A importancia d'este exame ophtamologico é patenteada, pelas observações de Fehrs, que encontrou, em 2—3 °/₀ dos casos examinados antes da injecção, modificações do nervo optico, sem que existissem perturbações subjectivas da lesão. Davids, refere a este respeito, um caso de *irite dupla*, apparecida após uma injecção de *606* e curada dias depois, no decorrer da acção d'esta injecção. Esta *irite* coincidiu com o apparecimento da reacção de Herxheimer no exanthema do doente.. Depois de 3 1/2 semanas, a irite reincidiu á D., sendo curada com uma nóva injecção. Segundo Ehrlich, n'estes casos, os parasitas devido a dóses insufficientes, não são mortos, mas excitados, produzindo assim uma grande quantidade de toxinas. Si se tratasse, aqui, d'uma acção toxica do *606*, uma segunda injecção iria aggravar a lesão e não cural-a. Estas reincidencias são curadas com tratamento especifico *606* ou H g.

Outro argumento de Finger, é a constatação por elle feita, de ser a R. W. negativa na evolução das recidivas. Porém, isto não é contra a especificidade das recidivas, porquanto, Marie e Guelpa disseram que a R. W. — não implica a impossibillidade d'uma reincidencia, após o 606 ou Hg. E isto esplica-se, porque, a lesão é tão localisada e a quantidade de espirochétas tão pequena, que não existe no sôro do individuo *anticorpos* sufficientes, para se revelarem pela R. W.

O caso de atrophia do nervo optico, que mais se approxima d'um ataque pelo atoxyl, referido por Finger, é attribuido por Ehrlich, á uma acção neurotropica de outros

preparados arsenicaes, administrados a este doente (30 injecções de arsacetina e 18 de enesol).

Apesar da recommendação de Ehrlich, alguns clinicos experimentaram o salvarsan em casos de atrophia. Wechselmann e Generich trataram casos de atrophia optica sem aggravação. Wechselmann e Seeligsohn em 8 casos de atrophia optica antiga, com amaurose quasi completa, injectaram o *606*, á pedido dos doentes sem aggravação das lesões, nem melhoras. Elles deduzem dahi que o *606* é indicado na atrophia optica, pois o Hg. é impotente n'esta lesão.

Até hoje *não se verificou* ainda um caso de *amaurose*, entre as centenas de milhares de casos tratados pelo arsenobenzol.

Vejamos agóra o valor therapeutico do salvarsan sobre as outras lesões oculares.

Cancros da conjunctiva foram rapidamente curados (Grosz e Sintowski). As *irites* tambem são rapidamente influenciadas e curadas segundo varios clinicos (Wibo, Taege, Wechselmann);

A *iridocyclite*, as *cyclites* puras e as iridochoroidites parecem melhorar com o arseno benzol (Wibo e Wechselmann). Certas lesões terciarias (*gommas periosticas*) pódem tambem retroceder (Chisay e Paulard).

Nas *paralysias oculo-motoras* o salvarsan tambem já deu resultado, em casos rebeldes (Meidner e Wibo). Pierre Marie refere um caso de paralysia do III par, melhorado brusca e consideravelmente pelo *606*; e outros rebeldes ao Hg.

As perturbções da musculatura intriseca do olho parecem, igualmente, influenciadas pelo salvarsan: Verificou-se o desapparecimento do *signal de Argyll*, até então considerado, como não podendo retroceder, depois de constituido (Galzoswski e Sicard), n'um caso de tabes recente. Tambem Wechselmann e Oppenheim dizem ter verificado

o reapparecimento dos reflexos nos tabeticos. Nas outras manifestações pupillares, tem-se notado, da mesma fórma, o desapparecimento em certos casos: *mydriasis paralyticas*, *anisocorias* foram curadas (Millian, Marie).

O salvarsan tem sido empregado com successo nas lesões do *nervo optico* e da *retina*.

Estas localisações da syphilis eram as que mais preoccupavam os clinicos, em razão, dos accidentes observados, com os arsenicaes. Port observou 2 casos de *neurite optica*, curados com o 606 ; n'um havia symptomas de tabes que que continuaram. Uma *nevrite optica*, apparecida após uma injecção de *606*, sarou com as reinjécções (Werther). Schanz viu uma nevrite optica curada com o salvarsan.

Muitos outros clinicos obtiveram tambem bons resultados nas *nevrites* e *neuroretinites* (Wibo, Sieskind, Herxheimer, Neisser, Wechselmann).

Sicard e Bizard viram desapparecer, rapidamente, uma pequena hemorragia papillar.

Mesmo nas lesões adiantadas, alguns clinicos obtiveram resultados : Duhot conta um caso de tabes, de 36 annos, com *atrophia branca* dos nervos opticos e muito melhorado com 0,80 g. de *606*. Wibo refere 3 casos : 2 de *atrophia tabetica* e um de *atrophia dupla post-neuritica* muito avançadas ; os tres doentes tiveram melhoras, tanto na acuidade como no campo visual. Emery, em 2 casos de de atrophia optica, obtem melhoras n'um.

As *neuroretinitis* são influenciadas pelo salvarsan: Favento tratou 2 casos, obtendo melhoras da visão em um. Grosz obteve successos em 2 *chorioretinites*. Porém, Wibo e Duhot não notaram melhoras em 2 casos de *chorioretinite*. Uma *gomma da retina* foi curada rapidamente pelo *606* (Anscherlik).

Nas lesões occulares da syphilis hereditaria, o salvarsan tem dado resultados favoraveis. Millian julga o salvarsan superior ao Hg, na *keratite intersticial*, agindo onde o mercurio não actúa. Grosz empregou com successo o

606 em 6 casos de karatite intersticial. Lindenmeyer em 4 casos heredo-lueticos, com *keratite parenchymatosa* e com W. +, viu desapparecer, completamente, a photophobia que era intensa.

Wibo refere 2 casos: um de *keratite parenchymatosa dupla* complicada com violenta *irido-cyclite*, recidivas após tratamento hydr. e que foi muito melhorada com o *606*. O outro caso era *keratite intersticial* grave, reincidente em uma parilytica geral, mais rapidamente melhorada com o *606*, do que com o Hg.

Nós tratamos tambem um caso de keratite parenchymatosa n'um heredo-luetico; depois d'uma injecção de salvarsan a photophobia, que era intensa, desappareceu.

Entretanto, muitos outros autores não obtiveram resultados satisfactorios. Wechselmann julga pouco favoraveis os resultados na *keratite intersticial*, com excepção de alguns casos. Sieskind é de opinião que a *keratite parenchymatosa* da heredo-syphilis é a mais difficil de curar das lesões oculares. Lindenmeyer conclue: as lesões corneanas não parecem, até agora, ter sido influenciadas pelo *606*, tendo em vista as condições de circulação e de nutrição muito especiaes da cornea. Ehrlich propõe, então, para estas lesões, a installação ou uso topico do *acido arsinico*, facilmente soluvel e não irritante, o qual atravessando os tecidos, se transforma em productos de reducção eficacissimos.

De todo este exposto póde-se concluir que o salvarsau não tem acção toxica sobre o nervo optico, como queriam alguns clinicos, mas antes, elle tem sido empregado, com resultados favoraveis, em todas as lesões syphiliticas do olho, não constituindo pois contraindicação para estas affecções.

I) **Controlle microscopico.** — A acção destructiva do salvarsan sobre o *spirochéta pallida*, provada por numerosas pesquizas, é um dos attestados mais brilhantes da sua

especificidade para a *Treponemose*. Na experimentação animal, ficou plenamente verificada, a destruicção dos treponemas pelo *606* e nas *spirilloses*, onde o sangue pullula de sprillilos, uma unica injecção de salvarsan os extermina completamente.

Tambem na syphilis humana o laboratorio mostrou a acção especifica do arsenobenzol. Neisser, Hérxheimer Isaac e outros constataram pelo exame microscopico o desapparecimento dos *espirochetas* em geral depois de 24 a 48 horas, nos accidentes primitivos e condylomas.

Sieskind, pelo exame da secreção de papulas e escleroses syphiliticas, verificou o desapparecimento dos *treponemas* no fim de 3 dias mais ou menos. Poude seguir a acção do *606* sobre elles, notando já uma paralysação dos movimentos, no 2.º dia e modificações da fórma.

O poder spirillicida do salvarsan se manifesta claramente na heredosyphilis. Nós sabemos que os orgãos internos (figado, pulmões, rins e baço) das creanças heredolueticas, contêm uma quantidade enorme de spirochétas. Pois bem, a destruicção d'estes é tão rapida, que os doentinhos pódem fallecer pela quantidade de endotoxinas libertadas, com a destruicção d'elles. Herxheimer e Reinke injectaram dois heredo-lueticos condemnados; um com 0, 040 g. e outro com 0, 025 g. que falleceram respectivamente, 4 e 2 dias depois. Praticaram então a autopsia.

Pelos exames histologicos dos differentes orgãos internos, somente, nos pulmões foram encontrados spirochétas degenerados e fragmentados em granulações. No figado e outros orgãos, onde os spirochétas pullulam, não foi mais possivel encontral-os. Ja haviam sido destruidos e disolvidos. Fica assim, incontestavelmente, provada a acção spirillicida do salvarsan.

Reaccão de Warsserman e 606. — A *reacção de Wassermann* ou sero-diagnostico da syphilis é uma reacção

chimica do sôro, de ordem toxica e hemolytica, baseada na formação de anticorpos syphiliticos.

Quando o organismo humano ou animal é infectado pelo espirochéta, este produz, como todo microbio, uma dissolução de sua substancia, um veneno, que é denominado *antigeno*. A existencia d'este antigeno n'um humor ou tecido, accusa a presença do agente microbiano e indica a infecção hunteriana.

O *antigeno* provoca no organismo, atacado de syphilis a formação de substancias de natureza lipoide, chamadas *anticorpos* e em tal quantidade, que é possivel pesquizal-os, ao passo que no organismo normal não se os encontra, porquanto a sua proporção é muito pequena. Estes anticorpos são productos normaes que se multiplicam no organismo, á titulo de productos de reacção e são especificos para o antigeno que os provocou.

Para fazer o sero-diagnostico da syphilis, póde-se pesquizar, seja os *antigenos* contidos nos orgãos suppostos syphiliticos, seja os *anticorpos* existentes no sôro ou no liquido cephalo-rachidiano dos individuos. Deixando de parte o processo e a technica d'esta reacção, já bastante conhecidos, passemos á parte clinica.

Valor da reacção de Wassermann. — Este processo tem sido bastante criticado, porém, tem hoje, um valor pratico incontestavel. Examinando as diversas estatisticas publicadas sobre esta reacção, vê-se que nos casos de syphilis evidentes a reacção é positiva, n'uma media de 70 á 80 °/o dos casos. No *periodo primario* a R. W. é negativa, nos primeiros 15 dias e só depois da generalisação da infecção, isto é, depois da formação de *anticorpos*, ella torna-se positiva. Levanditi encontrou a reacção positiva, antes de apparecer a roseola, em 46 °/o dos casos.

No *periodo secundario franco*, com accidentes cutaneos e mucosos, a proporção varia segundo os autores entre 60 e 70 °/o, enquanto no *terciarismo*, a proporção eleva-se de

80 a 90 °/₀ ; enfim na *syphilis latente*, 52 °/₀ dos casos deram reacção positiva.

Não fallando no auxilio que esta reacção presta a clinica, revelando, muitas vezes, uma infecção hunteriana latente e resolvendo assim um diagnostico difficil e o respectivo tratamento á indicar, vamos agóra tratar da influencia do tratamento arsenobenzolico sobre esta reacção.

O tempo que a R. W. leva para tornar-se negativa depois da injecção, varia segundo os autores: ella póde começar de 8 a 14 dias depois (Crames) no fim de 6 a 8 semanas para Welters e Freulpel e 2 a 6 semanas, para Wechselmann e Michaelis.

Ehrlich interpreta do seguinte módo o desapparecimento da reacção positiva. *Chemoth. der spirillosen*, p. 152 :

1.º O numero dos spirochétas é a tal ponto reduzido que não bastam mais para determinar a reacção, ou

2.º houve completa esterilisação.

No primeiro caso a reacção póde, novamente, tornar-se positiva, com a proliferação dos germens restantes. Recahida serologica quasi sempre precursora de outros symptomas de reincidencia e indicação preciosa da cura. Convém notar que foram observadas recahidas tão abroqueladas em seus effeitos locaes, que a reacção é negativa n'estes casos (neurorecidivas.)

Outro phenomeno interessante á assignalar e observado pelos clinicos, é a mudança transitoria da reacção negativa em positiva, após o salvarsan. O choque immunisatorio, provocado pela repentina disseminação de productos do treponema, acarretando a formação de anticorpos em quantidade maior á existente anteriormente no organismo e sufficiente para dar a R. W., póde explicar, muito satisfactoriamente, o apparecimento da R + em syphiliticos que não reagiram anteriormente, como acontece em casos de lues maligna e cancro inicial. Milian demonstra a regularidade d'esse phenomeno, cerca de 13 dias após a injecção de *606*, nos casos de reacção negativa, phenomeno a que

se deu o nome de «reactivação biologica da reacção de Warsermann», em perfeito accordo com as ideias de Ehrlich, acima expostas.

Quanto ao longo periodo de R + após a injecção, póde attribuir-se ao apparecimento subito dos anticorpos no sôro, após o choque immunisatorio de Ehrlich. O sôro de pessoas recentemente curadas têm, com effeito, propriedades curativas evidentes, como o provam as experiencias de tratamento das creanças heredo-luceticas pelo leite das mães injectadas com salvarsan ou pelo leite de cabras tambem injectadas. Alguns clinicos conseguiram a regressão de manifestações syphiliticas de doentes injectados com sôro de outros doentes já curados de *606*.

Ehrlich declarou no Congresso de Koenigsberg que as communicações sobre a R. W. eram muito desiguaes, variando de 50 °/₀ até 80 °/₀ os casos tornados negativos.

Dos 124 doentes de lues II e III tratados por Geronne, 58 tornaram-se negativos e 67 ficaram positivos. Bastante instructivos foram os 32 casos que tinham ficado com a reacção positiva, porém, sem manifestações; estes casos sendo reinjectados, em 25, a reacção tornou-se negativa, dando essim um total de 78 °/₀. A reacção + resistiu mais nos casos de lues III tardia.

Gennerich conseguiu, por meio de tratamento intensivo, tornar a R. W. negativa nos 81 casos por elle tratados, com excepção de 3; muitos casos eram de syphilis grave.

Tambem é interesante o seguinte controlle de Geronne sobre 19 casos de accidentes primitivos: de 13 casos cuja R. W. era +, antes do tratamento, 8 tornaram-se negativos, com uma injecção e conservaram-se, e 5 continuaram +. D'estes 5, tornaram-se — com a segunda injecção 4 e 1 com a 3.ª; só 1 conservou-se + apezar da 3.ª injecção, porem, sem manifestações clinicas. Dos outros 6 casos dos 19, com R. —,5 continuaram — com uma injecção e só n'um a R. ficou + 1/2 anno depois.

Ehrlich acredita pois por estas estatisticas, ser possivel, por meio de reinjecções systematicas, tornar a R. W. negativa em 90 °/₀ dos casos.

N'uma parte dos casos por nós injectados, pudemos praticar o controlle serologico, si bem que incompleto, por ser difficil, obter dos doentes a sua volta, afim de tirar o sangue necessario. Além d'isso, quando esta reacção começou a ser praticada aqui, já haviamos tomado a maior parte de nossas observações. As reacções praticadas, nos nossos doentes, foram realisadas no Instituto Osvaldo Cruz. E' á gentileza do Dr. F. Geyer, chefe do serviço serologico, que devemos, poder apresentar algumas observações com o controlle serologico.

Em dois casos de accidente inicial com a reacção +, esta tornou-se depois —, e na obs. 14 a reacção conserva-se —e sem manifestações, parecendo-nos um caso de esterilisação.

Segundo o interessante inquerito aberto pela *Mediziniche Klinik*, sobre a acção do arsenobenzol, todos os autores foram concordes em affirmar a superioridade do salvarsan e em observar que a R. W. tornou-se *negativa* nos 3/4 dos casos injectados.

Outros observadores não apresentam estatisticas tão favoraveis, porém, queixam-se de não ter podido observar bem os doentes.

Concluindo do exposto acima, resulta que o tratamento pelo salvarsan deve ser acompanhado, quando fôr possivel, da R. W., com intervallos determinados. A conservação da R. + ou a sua volta é um signal que a infecção continua, é uma reincidencia sem manifestações clinicas.

Pelo controlle serologico póde-se, pois, julgar o effeito curativo e esterilisante deste medicamento; saber-se quando devem ser ser praticadas as reinjecções, até obter-se o o W. —, duravel. Emfim é um excellente meio de controlle do velor therapeutico do salvarsan.